



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10287669 A**(43) Date of publication of application: **27 . 10 . 98**

(51) Int. Cl.

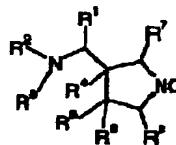
C07D401/04**A61K 31/47****A61K 31/535****C07D471/04****C07D498/06**(21) Application number: **09091257**(22) Date of filing: **10 . 04 . 97**(71) Applicant: **DAI ICHI SEIYAKU CO LTD**(72) Inventor: **TAKEMURA MAKOTO
TAKAHASHI HISASHI
KAWAKAMI KATSUHIRO
OKI HITOSHI**(54) **SUBSTITUTED AMINOMETHYLPYRROLIDINE
DERIVATIVE**

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

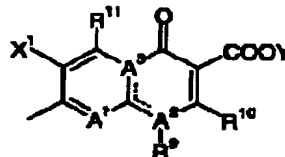
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having a wide excellent antibacterial power against gram negative and gram positive bacteria, and in particular, exhibiting a strong antibacterial activity against quinolone-resistant bacteria and further having both good pharmacokinetics and good safety.

SOLUTION: This compound is expressed by formula I {R¹ is OH, a halogenated 1-6C alkyl; R², R³ are each H, a (substituted) 1-6C alkyl; R⁴-R⁶ are each H, OH, a halogen, etc.; R⁷, R⁸ are each H, a 1-6C alkyl; Q is a group of formula II [R⁹ is a 1-6C alkyl, a 2-6C alkenyl, etc.; R¹⁰ is H, a 1-6C alkylthio; X¹ is H, a halogen; A¹ is N, a group of formula III (X² is H, amino, etc.); A², A³ are each N, C, etc.]}, e.g. 5-amino-7-[(3R)-(1-amino-2-fluoroethyl)-1-pyrrolidinyl]-6-fluoro-1-[(2S)-fluoro-(1R)-cyclopropyl]-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid. For example, an optically active cis-2-fluorocyclopropylamine derivative is preferably used as a production raw material.



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-287669

(43) 公開日 平成10年(1998)10月27日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 401/04

2 0 7

C 0 7 D 401/04

2 0 7

A 6 1 K 31/47

A D Z

A 6 1 K 31/47

A D Z

31/535

31/535

C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 471/04

498/06

498/06

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 29 頁)

(21) 出願番号

特願平9-91257

(22) 出願日

平成9年(1997)4月10日

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 竹村 真

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 高橋 寿

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 川上 勝浩

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

最終頁に続く

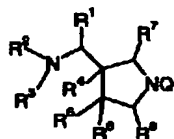
(54) 【発明の名称】 置換アミノメチルピロリジン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 グラム陰性菌、グラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有し、かつ良好な体内動態と安全性を兼ね備えた誘導体を提供する。

【構成】 下記式で表される、各種の置換基を有してもよい、三環性アミン置換基を有する化合物およびその塩、これらの水和物、あるいはこれらを有効成分とする抗菌剤。

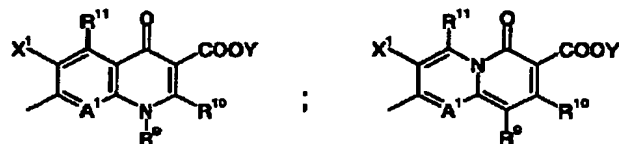
【化1】



I

Qは、各種の置換基を有しててもよい、下記式で表わされる部分構造である。

【化2】



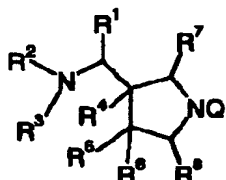
【効果】 本発明にかかわる化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して優れた抗菌活性を有し、また良好な体内動態と安全性を兼ね備えており、感染症治療に使用する抗菌剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式（I）で表わされる化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

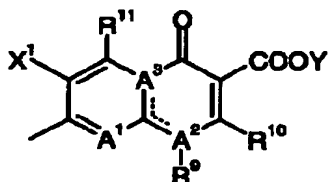
【化1】



I

〔式中、 R^1 は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有する、炭素数1から6のアルキル基を表わし、 R^2 および R^3 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、 R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、 R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わし、 Q は、下記式で表わされる部分構造を表わす。

【化2】



〔式中、 R^9 は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表わし、 R^{10} は、水素原子、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

この R^{10} と上記 R^9 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、硫黄原子を環の構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル

2

基を置換基として有していてもよい。 R^{11} は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。 X^1 は、ハロゲン原子または水素原子を表わし、

A^1 は、窒素原子または式（I1）

【化3】



II

〔式中、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

さらにこの X^2 と上記の R^9 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。）で表わされる部分構造を表わす。 A^2 および A^3 は、各々、窒素原子、または炭素原子を表わすが、 A^2 および A^3 とこれらが結合している炭素原子とは、部分構造

【化4】 $>C=C(A^1=)-N(R^9)-$

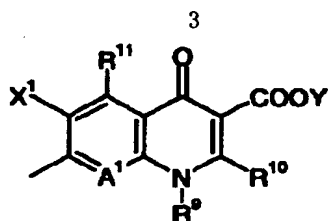
または、部分構造

【化5】 $>N-C(A^1=)=C(R^9)-$

を形成する。 Y は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表わす。】

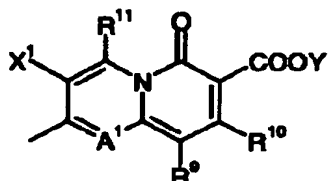
【請求項2】 式（I）において、 Q が、式

【化6】



または、式、

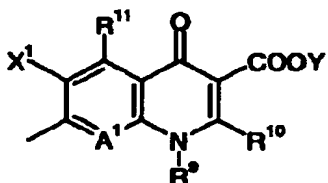
【化7】



(上記式中、R⁹、R¹⁰、R¹¹、A¹、X¹およびYは先に定義したものと同一である。)で表わされる構造を有する化合物である請求項1に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項3】 式(I)において、Qが、式

【化8】



(式中、R⁹、R¹⁰、R¹¹、A¹、X¹およびYは先に定義したものと同一である。)で表わされる構造を有する化合物である請求項1に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項4】 式(I)において、Qが、9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸である請求項1、または2に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項5】 式(I)において、Qが、5-アミノ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸である請求項1、2、または3に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項6】 式(I)において、Qが、5-アミノ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸である請求項1、2、または3に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項7】 式(I)の化合物が、立体化学的に単一な化合物である請求項1、2、3、4、5、または6に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

4

【請求項8】 式(I)において、R¹が、メトキシメチル基、フルオロメチル基、または2-フルオロエチル基である請求項1、2、3、4、5、6、または7に記載の化合物およびその塩、並びにその水和物

【請求項9】 R⁹が、ハロゲノシクロプロピル基である請求項1、2または3に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項10】 式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基が、1,2-シス-ハロゲノシクロプロピル基である請求項9に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項11】 式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基が、立体化学的に単一な置換基である請求項10に記載の化合物およびその塩またはその水和物

【請求項12】 式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基が、(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項11に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項13】 式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子がフッ素原子である請求項12に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項14】 式(I)の化合物が、立体化学的に単一な化合物である請求項13に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物

【請求項15】 式(I)において、R¹が、メトキシメチル基、フルオロメチル基、または2-フルオロエチル基である請求項14に記載の化合物およびその塩、並びにその水和物

【請求項16】 請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物を有効成分とする医薬

【請求項17】 請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物を有効成分とする抗菌薬

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、動物薬、水産用薬、または抗菌性の保存剤として有用な抗菌性化合物に関し、さらにこの化合物を含有する抗菌薬、抗菌性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】キノロン系合成抗菌剤は、ノルフロキサシンの発見以来、抗菌活性や体内動態が改善され、ほぼ全身の感染症に有効な化学療法剤として多くの化合物が臨床の場に供されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】近年、臨床の場ではキノロン系合成抗菌薬に対して低感受性菌が増加しつつある。例えばβ-ラクタム系抗生物質に非感受性の黄色ブドウ球菌(MRSA)の如くキノロン系合成抗菌薬以外

の薬剤に耐性の細菌において、さらにキノロン系合成抗菌剤にも低感受性となった菌も増加している。したがって、臨床の間では有効性がさらに高い薬剤が必要とされている。一方、非ステロイド性の抗炎症剤との服用で痙攣が誘発されること、あるいは光毒性等の副作用が明らかとなっており、より安全性の高いキノロン系合成抗菌剤の開発も求められている。

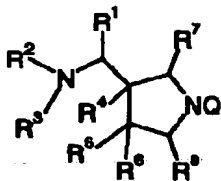
【0004】

【課題を解決するための手段】かかる事情に鑑み、本願発明者らは上記要件を満たす優れた化合物を提供すべく鋭意研究した。その結果、次に述べる式(I)で表される置換アミノメチルピロリジン誘導体およびその塩、これらの水和物が、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して幅広い優れた抗菌力を有し、とりわけMRSAを含むキノロン耐性菌に対しても強力な抗菌活性を示すとともに、良好な体内動態および安全性を兼ね備えていることを見出し本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、下記の式(I)で表される化合物およびその塩、並びにそれらの水和物に関するものである。

【0006】

【化9】

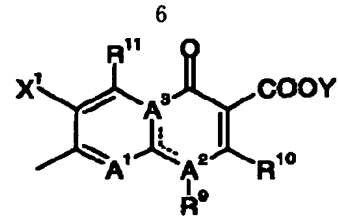


I

〔式中、R¹は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有する、炭素数1から6のアルキル基を表わし、R²およびR³は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、R⁴、R⁵およびR⁶は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、R⁷およびR⁸は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わし、Qは、下記式で表わされる部分構造を表わす。〕

【0007】

【化10】



*〔式中、R⁹は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表わし、R¹⁰は、水素原子または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、このR¹⁰と上記R⁹とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、硫黄原子を環の構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。〕

【0008】R¹¹は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

【0009】X¹は、ハロゲン原子または水素原子を表わし、A¹は、窒素原子または式(II)

【0010】

【化11】



II

〔式中、X²は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、さらにこのX²と上記のR⁹とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。〕で表わされる部分構造を表わす。

*【0011】A²およびA³は、各々、窒素原子、または炭素原子を表わすが、A²およびA³とこれらが結合

している炭素原子とは、部分構造

【0012】

【化12】 $>C=C(A^1=)-N(R^9)-$
または、部分構造

【0013】

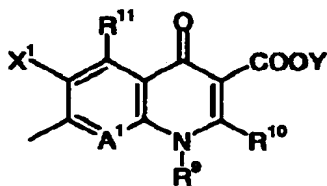
【化13】 $>N-C(A^1=)=C(R^9)-$
を形成する。

【0014】Yは、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表わす。】

さらに本発明は、式(I)において、Qが、式

【0015】

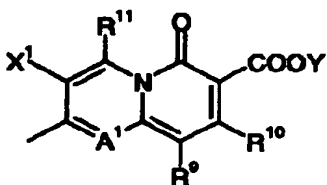
【化14】



または、式、

【0016】

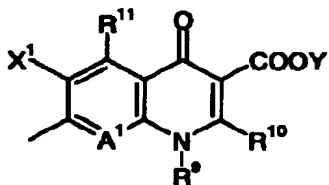
【化15】



(上記式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 A^1 、 X^1 およびYは先に定義したものと同一である。)で表わされる構造を有する化合物である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)において、Qが、式

【0017】

【化16】



(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 A^1 、 X^1 およびYは先に定義したものと同一である。)で表わされる構造を有する化合物である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)において、Qが、9-フルオ

ロ-2, 3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンズオキサジニ-6-カルボン酸である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)において、Qが、5-アミノ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)において、Qが、5-アミノ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)の化合物が、立体化学的に単一な(純粋な)化合物である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式

(I)において、 R^1 が、メトキシメチル基、フルオロメチル基、または2-フルオロエチル基である上記の化合物およびその塩、並びにその水和物； R^9 が、ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基が、1, 2-シス-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基が、立体化学的に単一な(純粋な)置換基である上記の化合物およびその塩またはその水和物；式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基が、(1R, 2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)において、ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子が、フッ素原子である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)の化合物が、立体化学的に単一な(純粋な)化合物である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；式(I)の化合物もしくはその塩、またはそれらの(化合物および塩の)水和物を有効成分とする医薬；式(I)の化合物もしくはその塩、またはそれらの(化合物および塩の)水和物を有効成分とする抗菌薬；等に関するものである。

【0018】

【発明の実施の態様】本願発明の式(I)で表わされる化合物の置換基について述べる。

【0019】置換基 R^1 は、炭素数1から6のアルキル基であるが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有する。そして本願発明化合物は、このアルキル基が置換アルキル基となっていることが特徴である。このアルキル基は、炭素数1から6であって、直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。

【0020】アルキル基が水酸基を置換基として有する場合、水酸基はアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。アルキル基がハロゲン原子を置換基として有する場合、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。この場合においてフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等を例示することができる。このうちモノフルオロメチル基、2-フルオロエチル基がより好ましい。アルキル基がアルキルチオ基を置換基として有する場合、アルキルチオ基も炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から3までのものが好ましい。アルキルチオ基はアルキル基の末端の炭素原子上にあるのが好ましい。アルキルチオ基を有するアルキル基として好ましいものは、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。アルキル基がアルコキシル基を置換基として有する場合、アルコキシル基も炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルコキシル基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。また、アルコキシル基はアルキル基の末端の炭素原子上にあるものが好ましい。アルコキシル基を有するアルキル基として好ましいものは、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

【0021】上記の置換基で特に好ましいのは、フルオロアルキル基、またはメトキシアルキル基であり、フルオロアルキル基ではフルオロメチル基、または2-フルオロエチル基、メトキシアルキル基ではメトキシメチル基が好ましい。なおR¹が結合する炭素原子は不斉炭素となって異性体を生ずることになるが、本願発明にはいずれのものも包含される。

【0022】置換基R²およびR³は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基およびアルキルオキシ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。ここでアルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソ

プロピル基である。

【0023】アルキル基が水酸基を置換基として有する場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また、水酸基はアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。アルキル基がハロゲン原子を置換基として有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。またフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等を例示することができる。アルキル基がアルキルチオ基を置換基として有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルキルチオ基も炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から3までのものが好ましい。またアルキルチオ基はアルキル基の末端の炭素原子上にあるのがより好ましい。アルキルチオ基を有するアルキル基として好ましいものは、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。アルキル基がアルコキシル基を置換基として有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルコキシル基も炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルコキシル基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。アルコキシル基はアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものが好ましい。アルコキシル基を有するアルキル基として好ましいものは、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

【0024】R⁴、R⁵およびR⁶は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。さらにR⁵とR⁶とが一体化して、炭素数3から6のメチレン鎖（ピロリジン環とスピロ環系を形成する）、ヒドロキシイミノ基または炭素数1から6のアルキルオキシイミノ基となってもよい。ハロゲン原子としてはフッ素原

子または塩素原子が好ましい。アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルコキシ基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。アルキルチオ基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

【0025】水酸基が炭素数1から6のアルキル基上の置換基として存在する場合、アルキル基は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また、水酸基の置換位置はアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基の置換した炭素数1から6のアルキル基として好ましいものは、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基を挙げることができる。ハロゲン原子がアルキル基上の置換基として存在する場合に、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。アルキル基は、直鎖状または分枝状のいずれのものでもよい。アルコキシ基がアルキル基上の置換基として存在する場合に、いずれのアルキル基部分も直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルコキシメチル基またはアルコキシエチル基が好ましい。さらに好ましくはメトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基を挙げることができる。

【0026】置換基 R^5 と R^6 とが一体化してメチレン鎖が形成されるときは、ピロリジン環に対して新たに3から6員環の環が加わってスピロ環状構造が形成される。この新たに形成される環の大きさは、炭素数2または3のシクロプロピル環、シクロブチル環が好ましい。また、 R^5 と R^6 とが一体化してアルキルオキシイミノ基

【0027】

【化17】 $=N-O-Alkyl$

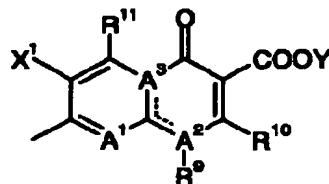
となる場合、アルキル基としては直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルオキシイミノ基として好ましいものはメトキシイミノ基、エトキシイミノ基である。

【0028】置換基 R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子または、炭素数1から6のアルキル基を表わす。アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。これらのうちでは各々が水素原子である場合が好ましい。

【0029】Qは、下記式で表わされる部分構造を表わす。

【0030】

【化18】



* 【0031】化18の式において、 A^2 および A^3 は、各々、窒素原子、または炭素原子を表わすが、 A^2 および A^3 とこれらが結合している炭素原子とは、部分構造

10 【0032】

【化19】 $>C=C(A^1)=N(R^9)-$

または、部分構造

【0033】

【化20】 $>N-C(A^1)=C(R^9)-$

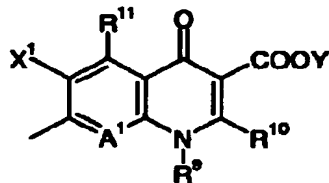
を形成するように結合する。

【0034】Qとして好ましい構造のものは、式

【0035】

【化21】

20

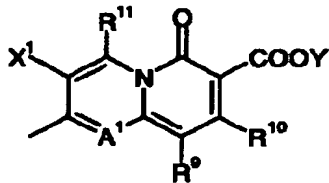


または、式、

【0036】

【化22】

30



で表わされる縮合複素環系の部分構造である。

【0037】置換基 R^9 は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲンアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基である。ここで、炭素数1から6のアルキル基としては、エチル基が特に好ましい。炭素数2から6のアルケニル基としては、ビニル基、または1-イソプロペニル基が好ましい。炭素数1から6のハロゲンアルキル基としては、2-フルオロエチル基が好ましい。環状アルキル基としては、シクロプロピル基が特に好ましく、この環状アルキル基の置換基としてはハロゲン原子がよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が特に好ましい。置換基を有してもよいアリール基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等の

*

50

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基等からなる群の基から選ばれる1から3の基によって置換されてもよいフェニル基等が挙げられ、フェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基、3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル基および4, 6-ジフルオロ-3-メチルアミノフェニル基が好ましい。ヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1以上の異原子を含む、5員環または6員環の芳香族複素環化合物から導かれる化合物である。例えば、ピリジル基、ピリミジル基等を挙げることができる。これらの環上の置換基としては、アルキル基やハロゲン原子等が好ましい。炭素数1から6のアルコキシル基としてはメトキシル基が好ましい。炭素数1から6のアルキルアミノ基としてはメチルアミノ基が好ましい。置換基 R^9 としては、環状アルキル基またはハロゲノシクロアルキル基が好ましい。これらのうちでもシクロプロピル基または2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましい。このハロゲン原子としては

フッ素原子が好ましい。
【0038】置換基 R^{10} は、水素原子、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすか、あるいは R^9 と R^{10} とが、母核の一部を含んで（すなわち R^9 が結合している窒素原子、および R^{10} が結合している炭素原子を含む様にして）炭化水素系の環状構造を形成するように一体化してもよい。このように形成された環は、硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。ここで形成される環は、4員環から6員環の大きさのものでよく、さらにこの環は、飽和でも、部分飽和でもあるいは不飽和のいずれであっててもよい。

【0039】置換基 X^1 は、ハロゲン原子、または水素原子であるが、ハロゲン原子の場合はフッ素原子が好ましい。これらのうちではフッ素原子または水素原子が置換基として好ましい。

【0040】置換基 R^{11} は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、および炭素数2から6のアシル基からなる群の基から選ばれる、1または2の基を置換基として有してもよい。アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分枝状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分枝状のものでよい

が、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシル基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシル基である。置換基 R^{11} は、水素原子、アルキル基、またはアミノ基が好ましく、これらのうちではメチル基または無置換のアミノ基が好ましい。

【0041】置換基 R^{11} が、アミノ基、水酸基またはチオール基である場合、これらは通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。このような保護基の例としては、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基等の置換シリル基類である。これらの保護基によって保護された基を有する化合物は、特に製造中間体として好ましいものである。

【0042】 A^1 が、式(I I)

【0043】

【化23】



II

の部分構造である場合、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1または2の基を置換基として有していてもよい。アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝状のものでよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては、炭素数2から6の直鎖状、または分枝状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分枝状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、

特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシル基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシル基である。ハロゲノメトキシル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。これらの置換基のうちでは、アルキル基、またはアルコキシル基が好ましい。さらに好ましいものは、メチル基、エチル基、またはメトキシル基である。これらは、特にQが化21に示した部分構造であるときに好ましい置換基である。

【0044】さらにこのX²と先に述べたR⁹とは、母核の一部を含んで（すなわち、X²が結合している炭素原子、およびR⁹が結合している窒素原子を含む様にして）炭化水素系の環状構造（環の大きさは、4員環から7員環であって、飽和であつても、部分飽和でも、不飽和であつてもよい。）を形成するように一体化してもよいが、この様にして形成された環は、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。

【0045】Qとしては、化21に示した部分構造が好ましい。さらにこの場合、A¹が式（I I）の部分構造であるものが好ましい。

【0046】Qが、化21の部分構造であつて、A¹が式（I I）の部分構造である場合、R¹¹とX²の組み合わせとして好ましいのは、R¹¹が、アミノ基、水素原子、水酸基、または炭素数1から6のアルキル基で、X²が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、ハロゲノメトキシル基、または水素原子の場合である。さらに好ましい組み合わせとしてはR¹¹が、アミノ基、水素原子、水酸基、またはメチル基で、X²が、メチル基、メトキシル基、ジフルオロメトキシル基、または水素原子の場合である。特に好ましい組み合わせとしては、R¹¹が、アミノ基、水素原子、水酸基、またはメチル基で、X²がメチル基またはメトキシル基の場合である。これらのR¹¹およびX²に対して、X¹は、フッ素原子が好ましい。

【0047】置換基X¹およびX²が各々ハロゲン原子の場合、X¹はフッ素原子が特に好ましく、X²はフッ素原子または塩素原子が好ましい。

【0048】Qが、化22で示される部分構造であり、A¹が式（I I）の部分構造である場合、R¹¹とX²の組み合わせとして好ましいのは、R¹¹が、アミノ基、水素原子、水酸基、または炭素数1から6のアルキル基で、X²が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、ハロゲノメトキシル基、または水素原子の場合である。さらに好ましい組み合わせとしてはR¹¹が、アミノ基、水素原子、水酸基、またはメチル基で、X²が、メチル基、メトキシル基、ジフルオロメトキシル基、または水素原子の場合である。特に好ましい組み合わせとしては、R¹¹が、アミノ基、

水素原子、水酸基、またはメチル基で、X²がメチル基またはメトキシル基の場合である。置換基X¹およびX²が、各々ハロゲン原子の場合、X¹はフッ素原子が特に好ましく、X²はフッ素原子または塩素原子が好ましい。

【0049】次にR⁹のハロゲノシクロプロピル基について述べる。置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子を挙げることができるが、特にフッ素原子が好ましい。この部分での立体的な環境は、シクロプロパン環に関し、ハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分が、シス配置であるのが特に好ましい。このR⁹のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけでいわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。

【0050】本発明化合物である式（I）の化合物がジアステレオマーの存在する構造である場合、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一の（純粋な）ジアステレオマーからなるものを投与することが好ましい。この、『単一のジアステレオマーからなる』とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば他のジアステレオマーが含まれてもよいと解釈されるのである。また『立体化学的に単一な』とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体関係となる複数種が存在する場合にそれらのうちの1種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの『単一性』に関しても上記と同様に考える。

【0051】本発明のピリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシル基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。またカルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリス-（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよい。またこれらのピリドベンゾオキサジンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシル基の塩は水和物として存在することもある。

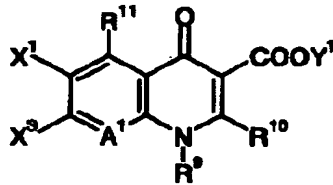
【0052】一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体とし

て有用である。また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピパロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソール-4-イルメチルエステルそして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキソアルキルエステルを挙げることができる。

【0053】式(I)で表される本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば、例えば、式(III)

【0054】

【化24】



III

〔式中、X³はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基または炭素数が1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基としての機能する基を表わし、Y¹は式

(I)で定義したYであるか、または式(IV)

【0055】

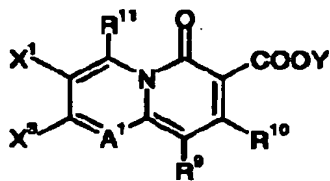
【化25】-B(Y¹¹)Y¹²

IV

(式中Y¹¹およびY¹²はフッ素原子あるいは炭素数2から4のアルキルカルボニルオキシ基を表わす。)で表わされるホウ素含有置換基であり、R⁹、R¹⁰、R¹¹、A¹およびX¹は、式(I)において定義したものと同一である。〕で表わされる化合物、または式(V)

【0056】

【化26】

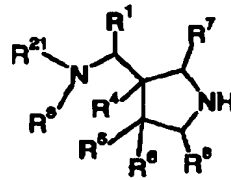


V

〔式中、X³はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基または炭素数が1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基としての機能する基を表わし、R⁹、R¹⁰、R¹¹、A¹、X¹およびYは、式(I)で定義したものと同一である。〕で表わされる化合物を、式(VI)

【0057】

【化27】



VI

〔式中R²¹は、式(I)で定義したR²と同じであるか、またはアミノ基の保護基を表わし、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、式(I)で定義したものと同一である。〕で表わされる化合物あるいはその付加塩と反応させることによって製造することができる。

【0058】反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応条件下で不活性であればよく、例えばジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノール、またはこれらの混合物を挙げることができる。反応は、無機塩基または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロウンデセン等の有機塩基性化合物の存在下で行うのが好ましい。反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは25~150℃の範囲である。反応時間は30分から48時間の範囲でよく、通常は30分から2時間程度で完結する。

【0059】アミノ基の保護基としては、この分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基類を挙げることができる。

【0060】YおよびY¹が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基から構成され

るフェニルアルキル基の場合、一般にカルボン酸エステルの加水分解に用いる酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。Y¹が、式(I V)の構造の場合、化合物(I I I)または化合物(V)に対し化合物(V I)を反応させた後、酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。また、脱保護が必要な場合は保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して式(I)で示される目的化合物を得ることができる。

【0061】式(V I)の化合物は、種々の方法により製造されるが、その好ましい一例として参考例に示す方法で合成されるが、これに限定されるものではない。

【0062】単一の(純粋の)異性体からなる式(I)の化合物の合成に好ましい、単一の異性体からなるシス-2-フルオロシクロプロピルアミンは、例えば、特開平2-231475号記載の方法で合成できる。この様にして得られた光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミン誘導体を原料とする、単一の異性体からなる式(I)の化合物の合成は、例えば、特開平2-231475号記載の方法によって実施することができる。

【0063】本発明化合物は強い抗菌作用を有することから人体、動物、および魚類用の医薬として或は農薬、食品の保存剤として使用することができる。本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり50mgから1g、好ましくは100mgから300mgの範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的(治療或は予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり1mgから200mg、好ましくは5mgから100mgの範囲である。この一日量を一日1回、あるいは2から4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

【0064】本発明化合物は各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。本発明化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類としてブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支

炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

【0065】また動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えば、エシエリキア属、サルモネラ属、パスツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。

【0066】具体的な疾病名を例示すると、鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏バラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パスツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

【0067】本発明化合物からなる抗菌製剤は、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。また一投与量を容器に収納しても良く、また多投与量を同一の容器に収納しても良い。また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。固形製剤としては、活性化化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含んでよく、例えば、充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、潤滑剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。本発明化合物を動物に投与する方法としては直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。本発明化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野に於いて通常用いられている技術によつて、適宜、散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液

剤、あるいは注射剤とすることができる。次に製剤処方 * 【0068】
例を示す。 * 【表1】

製剤例1. (カプセル剤) :

実施例2の化合物	100.0	mg
コーンスターチ	23.0	mg
CMC カルシウム	22.5	mg
ヒドロキシメチルセルロース	3.0	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	mg
総計	150.0	mg

製剤例2. (溶液剤) :

実施例2の化合物	1 ~ 10	g
酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 ~ 2	g
パラオキシ安息香酸エチル	0.1	g
精製水	87.9 ~ 98.4	g
計	100	g

製剤例3. (飼料混合用散剤) :

実施例2の化合物	1 ~ 10	g
コーンスターチ	98.5 ~ 89.5	g
軽質無水ケイ酸	0.5	g
計	100	g

【0069】

【実施例】次に本発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0070】 [参考例1]

(4S)-ヒドロキシメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(3R)-メトキシカルボニル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (30.58g, 0.124mol) のエタノール (200ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (10g) を加えた後、室温で16時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和重曹水 (100ml) を加え、クロロホルム (200ml × 2) で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。5%メタノール-クロロホルム溶出部より標記の化合物を26.28g (97%) 得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (3H, d, J=6.83Hz), 2.22-2.28 (1H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.16-3.20 (1H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 5.48 (1H, q, J=6.83Hz), 7.15-7.37 (5H, m).

【0071】 [参考例2]

(4S)-シアノメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-ヒドロキシメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (26.28g, 0.12mol) のジクロロメタン (200ml) 溶液にメタンスルホニルクロリド (16.5g, 0.144mol) 50

を加えた後、氷冷下、トリエチルアミン (24.24g, 0.24mol) を滴下した。室温で15分攪拌した後、反応液を飽和食塩水 (50ml × 2) で洗った後、硫酸ナトリウムにて乾燥して溶媒を留去した。残留物をジメチルスルホキシド (100ml) に溶解してシアニ化カリウム (10g, 0.15mol) を加え、90℃で16時間攪拌した。冷後、水 (100ml) を加え、酢酸エチル (300ml × 2) で抽出した。酢酸エチル層を水 (400ml × 2)、飽和食塩水 (300ml × 2) で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥した後に溶媒を留去して標記の化合物を22.18g (81%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (3H, d, J=7.33Hz), 2.25-2.31 (1H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.57-2.71 (2H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 5.51 (1H, q, J=7.33Hz), 7.27-7.37 (5H, m).

【0072】 [参考例3]

(4S)-カルボキシルメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-シアノメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (22.18g, 97.3mmol) のエタノール (130ml) 溶液に、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (130ml) を加え、2.5時間加熱還流した。冷後、エタノールを留去して残留物をジクロロメタン (50ml × 2) で洗った後、濃塩酸を加えて酸性水溶液とした。これを酢酸エチル (200ml × 2) で抽出して硫酸ナトリウムにて乾燥した後に溶媒

を留去し、粗製の標記の化合物を20.87g(87%)得た。これは精製することなく、引き続く工程の反応で用いた。

【0073】[参考例4]

(4S)-第三級ブトキシカルボニルメチル-N-

[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-カルボキシメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(23.14g, 93.7mmol)のジクロロメタン(500ml)溶液に、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(21.3g, 103mmol)、第三級ブチルアルコール(9.1g, 122mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(1.15g, 9.4mmol)を加えた後、室温で64時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2の溶出部より標記の化合物を20g(70%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.51(3H, d, J=7.33Hz), 2.12-2.20(1H, m), 2.34-2.39(2H, m), 2.56-2.65(2H, m), 2.99-3.02(1H, m), 3.17-3.21(1H, m), 5.51(1H, q, J=7.33Hz), 7.28-7.36(5H, m)。

【0074】[参考例5]

(4S)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)エチル]-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-第三級ブトキシカルボニルメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(10g, 33mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、窒素雰囲気下、-78℃にて、ナトリウム(ビストリメチルシリル)アミドの1molテトラヒドロフラン溶液(36.5ml)を滴下して同温で10分間攪拌した。その後、酢酸エチル(3.17g, 42.8mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加え、再びナトリウム(ビストリメチルシリル)アミドの1molテトラヒドロフラン溶液(36.5ml)を滴下した。反応液を、氷冷下、30分間攪拌した後、エーテル(400ml)を加え、室温で20分間攪拌した。析出した結晶をエーテルで洗浄後ろ取し、これをテトラヒドロフラン(300ml)の懸濁液とし、パラホルムアルデヒド(10g)存在下30分間加熱還流した。冷後、溶媒を留去して残留物にクロロホルム(300ml)を加え、不溶物をろ過して除き、ろ液の溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1の溶出部より標記の化合物を7.5g(72%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(9H, s), 1.51(3H, d, J=7.33Hz), 2.

41-2.51(1H, m), 2.61-2.67(1H, m), 3.13-3.29(3H, m), 5.48-5.53(2H, m), 6.18(1H, s), 7.27-7.36(5H, m)。

【0075】[参考例6]

(4S)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)-2-フェニルチオエチル]-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)エチル]-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(11.44g, 36.3mmol)のクロロホルム(100ml)溶液に、チオフェノール(4.8g, 37.4mmol)、トリエチルアミン(12ml)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1、次いで1：2の溶出部より標記の化合物を15.17g(98%)得た。

【0076】[参考例7]

(4S)-[1-(カルバモイル)-2-フェニルチオエチル]-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)-2-フェニルチオエチル]-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(4.84g, 11.37mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(-10ml)を加え室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をアセトニトリル(80ml)に溶解して、1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.21g, 13.6mmol)を加えて60℃で20分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、アンモニアガスを15分間導通して室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物にクロロホルム(100ml)を加えた後に水洗し、硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2.5%メタノール-クロロホルム溶出部より低極性の標記の化合物(F1)を1.63g(39%)得、続いて高極性の標記の化合物(F2)を1.21g(29%)得た。この際、混合物(F1およびF2)も1.3g(31%)得た。

・F1;

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(3H, d, J=7.32Hz), 2.14-2.22(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.53-2.63(2H, m), 3.07-3.14(4H, m), 5.43(1H, q, J=7.32Hz), 5.54(1H, brs), 5.68(1H, brs), 7.22-7.36(10H, m)。

・F2;

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(3H, d,

$J=6.83\text{ Hz}$), 2.25–2.36 (2H, m), 2.49–2.60 (2H, m), 2.95–3.12 (4H, m), 5.44 (1H, q, $J=6.83\text{ Hz}$), 5.66 (1H, br s), 5.84 (1H, br s), 7.21–7.36 (10H, m).

【0077】[参考例8]

(4S) – (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルチオエチル) – N – [(1R) – フェニルエチル] – 2-ピロリドン (F1)

(4S) – (1-カルバモイル-2-フェニルチオエチル) – N – [(1R) – フェニルエチル] – 2-ピロリドン (F1; 1.62 g, 4.38 mmol) の第三級ブチルアルコール (40 ml) 溶液を70℃に加熱し、四酢酸鉛 (純度90%以上, 3.24 g) を加え、同温で20分間攪拌した。冷後、炭酸水素ナトリウム (4 g) を加え、酢酸エチル (80 ml) で希釈してろ過した。ろ液を飽和重曹水 (50 ml × 2) で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、標記の化合物を1.63 g (84%) 得た。F2についても同様に反応を行った (85%)。

・F1;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 1.50 (3H, d, $J=6.84\text{ Hz}$), 1.62 (1H, br s), 2.12–2.22 (1H, m), 2.35–2.50 (1H, m), 2.94–3.05 (2H, m), 3.08–3.20 (2H, m), 3.84 (1H, br s), 4.62 (1H, br s), 5.46 (1H, q, $J=6.84\text{ Hz}$), 7.21–7.38 (10H, m).

・F2;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.46 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$), 2.28–2.65 (3H, m), 2.90–3.16 (4H, m), 3.85 (1H, br s), 4.76 (1H, br s), 5.45 (1H, q, $J=6.83\text{ Hz}$), 7.19–7.36 (10H, m).

【0078】[参考例9]

(4S) – (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロ-2-フェニルチオエチル) – N – [(1R) – フェニルエチル] – 2-ピロリドン (F1)

(4S) – (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルチオエチル) – N – [(1R) – フェニルエチル] – 2-ピロリドン (F1; 1.62 g, 3.68 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (純度70%以上, 793 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (20 ml × 2) で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残留物を1, 2-ジクロロエタン (30 ml) に溶解して、これにジエチルアミノ硫黄トリフロリド (1.48 g, 9.2 mmol) を加え、6

0℃で2.5時間攪拌した。反応液を、氷冷した飽和重曹水 (30 ml) に注ぎ、有機層を分取して硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3の溶出部より標記の化合物を503 mg (30%) 得た。F2についても同様に反応を行った (31%)。

・F1;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.60 (12H, m), 2.31–2.71 (3H, m), 3.03–3.29 (2H, m), 4.18–4.30 (1H, m), 4.75–4.90 (1H, m), 5.45–5.57 (1H, m), 5.68–5.90 (1H, m), 7.20–7.56 (10H, m).

・F2;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42–1.66 (12H, m), 2.36–2.81 (3H, m), 3.06–3.20 (2H, m), 4.18–4.35 (1H, m), 4.87–4.96 (1H, m), 5.44–5.55 (1H, m), 5.61–5.82 (1H, m), 7.22–7.51 (10H, m).

【0079】[参考例10]

(4S) – (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) – N – [(1R) – フェニルエチル] – 2-ピロリドン (F1)

(4S) – (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロ-2-フェニルチオエチル) – N – [(1R) – フェニルエチル] – 2-ピロリドン (F1; 1.73 g, 3.77 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (純度70%以上, 814 mg) を加え、室温で30分間攪拌後、再び同量のm-クロロ過安息香酸を加え、さらに64時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (20 ml × 2) で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をメタノール-テトラヒドロフラン (1：1) の混合溶媒 (80 ml) に溶解した。これにナトリウムアマルガム (ナトリウム：5%；6 g) および無水りん酸水素二ナトリウム (3.7 g) を加え、室温で4時間攪拌後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残留物にクロロホルム (30 ml) を加え、飽和食塩水 (20 ml) 次いで飽和重曹水 (20 ml) で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を定量的 (1.32 g) に得た。これは精製することなく、引き続き工程の反応で用いた。F2についても同様に反応を行った。

【0080】[参考例11]

(3R) – (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) – N – [(1R) – フェニルエチル] ピロリジン (F1)

(4S) – (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2

ーフルオロエチル) -N- [(1R) -フェニルエチル] -2-ピロリドン (F1; 928mg, 2.65mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の1molテトラヒドロフラン (8ml) 溶液を滴下後、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物にエタノール-水 (4:1) の混合溶媒 (30ml) を加え、トリエチルアミン (5ml) 存在下に1時間加熱還流した。冷後、溶媒を留去し、残留物にクロロホルム (30ml) を加えて飽和食塩水 (20ml) で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を定量的 (891mg) に得た。これは精製することなく、引き続き工程の反応で用いた。F2についても同様に反応を行った。

【0081】 [参考例12]

(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) -N- (ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (F1)

(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) -N- [(1R) -フェニルエチル] ピロリジン (F1; 1.27g, 3.77mmol) のジクロロメタン (30ml) 溶液にカルボベンジルオキシクロリド (1.29g, 7.57mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2の溶出部より標記の化合物を576mg (42%) 得た。F2についても同様に反応を行った (24%)。

・F1;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.60-1.75 (1H, m), 1.94-2.11 (1H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 3.16 (1H, t, $J=10.25\text{Hz}$), 3.32-3.44 (1H, m), 3.59-3.88 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 4.53 (1H, brs), 4.76-4.83 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.28-7.36 (5H, m).

・F2;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.66-1.85 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.34-2.50 (1H, m), 3.05-3.17 (1H, m), 3.30-3.85 (4H, m), 4.30-4.58 (2H, m), 4.77-4.86 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

【0082】 [参考例13]

(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1)

(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2

ーフルオロエチル) -N- (ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (F1; 385mg, 1.05mmol) のエタノール (20ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (400mg) を加え、1時間接触水素添加を行った。触媒をろ別後ろ液の溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を定量的 (244mg) 得た。これは精製することなく、引き続き工程の反応で用いた。F2についても同様に反応を行った。

【0083】 [実施例1]

10 5-アミノ-7-[(3R) - (1-アミノ-2-フルオロエチル) -1-ピロリジン] -6-フルオロ-1-[(2S) -フルオロ- (1R) -シクロプロピル] -1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキシキノリン-3-カルボン酸 (F1)

5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-1-[(2S) -フルオロ- (1R) -シクロプロピル] -1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキシキノリン-3-カルボン酸 (288mg, 0.88mmol) のジメチルスルホキシド (8ml) 溶液に、(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1; 245mg, 1.01mmol)、トリエチルアミン (1ml) を加え、窒素雰囲気下、110℃で15時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物にクロロホルム (50ml) を加えて10%クエン酸 (30ml \times 2) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (3ml) を加え、室温で5分間攪拌後この水層をクロロホルム (20ml \times 3) で洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム (50ml \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム:メタノール:水=20:3:1の下層で展開して分離精製し、粗製の標記の化合物を231mg (60%) 得た。これをメタノール-エタノール-エーテルの混合溶媒から再結晶し、1番晶として208mgを得た。

30 $^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ : 1.10-1.23 (1H, m), 1.37-1.50 (1H, m), 1.55-1.71 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.15-2.32 (1H, m), 2.92-3.09 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.40-3.78 (4H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.32-4.68 (2H, m), 4.98-5.08 (0.5H, m), 8.19 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$

として、

計算値: C, 53.99; H, 5.32; N, 12.59.

分析値: C, 54.16; H, 5.57; N, 12.2

1.

融点: 213-216℃

【0084】[実施例2]

5-アミノ-7-[(3R)-(1-アミノ-2-フル
 オロエチル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1
 -[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]
 -1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキシキノリ
 ン-3-カルボン酸(F2)

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フル
 オロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒド
 ロ-8-メトキシ-4-オキシキノリン-3-カルボン
 酸(177mg, 0.54mmol)のジメチルスルホ
 キド(8ml)溶液に、(3R)-(1-第三級ブト
 キシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル)ピロリジ
 ン(F1; 150mg, 0.65mmol)、トリエチ
 ルアミン(1ml)を加え、窒素雰囲気下、110℃で
 15時間撹拌した。溶媒を留去し、残留物にクロロホル
 ム(50ml)を加えて10%クエン酸(30ml×
 2)で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去
 した。残留物に濃塩酸(3ml)を加え、室温で5分間
 撹拌後、この水層をクロロホルム(20ml×3)で洗
 い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液で
 アルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、こ
 の水層をクロロホルム(50ml×3)で抽出した。有
 機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残
 留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム:
 メタノール:水=2.0:3:1の下層で展開して分離精
 製し、粗製の標記の化合物を118mg(50%)得
 た。これをメタノール-エタノール-エーテルの混合溶
 媒から再結晶し、1番晶として90mgを得た。

¹H-NMR(0.1N-NaOD) δ: 1.08-
 1.21(1H, m), 1.35-1.50(1H,
 m), 1.60-1.75(1H, m), 2.10-
 2.25(2H, m), 2.90-3.06(1H,
 m), 3.39(3H, s), 3.40-3.52(3
 H, m), 3.65-3.77(1H, m), 3.82
 -3.88(1H, m), 4.25-4.61(2H,
 m), 5.02-5.10(0.5H, m), 8.19
 (1H, s).

元素分析: C₂₀H₂₃F₃N₄O₄·0.25H₂O

として、

計算値: C, 53.99; H, 5.32; N, 12.5
 9.

分析値: C, 54.21; H, 5.29; N, 12.5
 5.

融点: 181-184℃

【0085】[実施例3]

5-アミノ-7-[(3R)-(1-アミノ-2-フル
 オロエチル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1
 -[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]

-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキシキノリン
 -3-カルボン酸(F1)

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フル
 オロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒド
 ロ-8-メチル-4-オキシキノリン-3-カルボン酸
 (330mg, 1.06mmol)のジメチルスルホキ
 シド(6ml)溶液に、(3R)-(1-第三級ブトキ
 シカルボニルアミノ-2-フルオロエチル)ピロリジ
 ン(F1; 370mg, 1.57mmol)、トリエチル
 アミン(5ml)を加え、窒素雰囲気下、140℃で3
 8時間撹拌した。溶媒を留去し、残留物にクロロホルム
 (50ml)を加え、10%クエン酸(30ml×2)
 で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し
 た。残留物に濃塩酸(3ml)を加え、室温で5分間撹
 拌後、この水層をクロロホルム(20ml×3)で洗
 い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液で
 アルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、こ
 の水層をクロロホルム(50ml×3)で抽出した。有
 機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残
 留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム:
 メタノール:水=2.0:3:1の下層で展開して分離精
 製し、粗製の標記の化合物を135mg(30%)得
 た。これをメタノール-エタノール-クロロホルム-エ
 ーテルの混合溶媒から再結晶し、1番晶として130m
 gを得た。

¹H-NMR(0.1N-NaOD) δ: 0.95-
 1.11(1H, m), 1.44-1.65(2H,
 m), 1.92-2.28(2H, m), 2.18(3
 H, s), 2.90-3.05(1H, m), 3.13
 -3.20(1H, m), 3.33-3.39(1H,
 m), 3.48-3.58(1H, m), 3.65-
 3.77(1H, m), 3.86-3.95(1H,
 m), 4.33-4.67(2H, m), 4.98-
 5.09(0.5H, m), 8.26(1H, s).

元素分析: C₂₀H₂₃F₃N₄O₄·0.5H₂Oと

して、

計算値: C, 55.42; H, 5.58; N, 12.9
 3.

分析値: C, 54.32; H, 5.12; N, 12.3
 9.

融点: 210-216℃

【0086】[参考例14]

(4S)-(1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'
 -メチルアミノ-2-フェニルチオエチル)-N-
 [(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(F
 1)

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2
 -フェニルチオエチル)-N-[(1R)-フェニルエ
 チル]-2-ピロリドン(F1; 476mg, 1.08
 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)

溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム(52mg, 1.3mmol)を加えた後5分間室温で攪拌し、ヨードメタン(921mg, 6.49mmol)を加えそのまま45分間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50ml×2)で洗い硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3の溶出部より標記の化合物を402mg(82%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.60 (13H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.45-2.74 (4H, m), 2.88-3.17 (5H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 5.40-5.43 (1H, m), 7.19-7.41 (10H, m).

【0087】[参考例15]

(4S) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロ-2-フェニルチオエチル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - 2-ピロリドン (F1)

(4S) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フェニルチオエチル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - 2-ピロリドン (F1; 11.76g, 25.87mmol) のジクロロメタン(50ml)溶液に、m-クロロ過安息香酸(純度70%以上、5.58g)を加えて室温で10分間攪拌した。反応液を飽和重曹水(20ml×2)で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残留物を1, 2-ジクロロエタン(100ml)に溶解し、これにジエチルアミノ硫黄トリフロリド(10.5g, 65.14mmol)を加えて60℃で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和重曹水(100ml)に注いだ後、有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1の溶出部より標記の化合物を6.15g(50%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.65 (12H, m), 2.25-3.13 (8H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 5.43-5.58 (1H, m), 5.80-5.84 (0.5H, m), 5.93-5.98 (0.5H, m), 7.23-7.57 (10H, m).

【0088】[参考例16]

(4S) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - 2-ピロリドン (F1)

(4S) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロ-2-フェニルチオエチル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - 2-ピロリドン (F1; 6.3g, 13.3mmol) のジクロロメタン(100ml)溶液にm-クロロ過安息香酸(純度70%以上、2.89g)を加え、室温で10分間攪拌後、再び同量のm-クロロ過安息香酸を加えてさらに19時間攪拌した。反応液を飽和重曹水(50ml×2)で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)の混合溶媒(200ml)に溶解した。これにナトリウムアマルガム(ナトリウム:5%; 20g)および無水りん酸水素二ナトリウム(13g)を加えて室温で23時間攪拌した。反応液をろ過してろ液の溶媒を留去し、残留物にクロロホルム(100ml)を加え、飽和食塩水(40ml)次いで飽和重曹水(40ml)で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を4.73g(98%)得た。これは精製することなく、引き続く工程の反応で用いた。

【0089】[参考例17]

(3R) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - ピロリジン (F1)

(4S) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - 2-ピロリドン (F1; 4.73g, 12.98mmol) のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の1molテトラヒドロフラン(40ml)溶液を滴下後、室温で18時間攪拌した。溶媒を留去して残留物にエタノール-水(4:1)の混合溶媒(100ml)を加え、トリエチルアミン(10ml)存在下1時間加熱還流した。冷後、溶媒を留去して残留物にクロロホルム(100ml)を加えて飽和食塩水(50ml)で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を4.37g(96%)得た。これは精製することなく、引き続く工程の反応で用いた。

【0090】[参考例18]

(3R) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) - N - (ベンジルオキシカルボニル) - ピロリジン (F1)

(3R) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - ピロリジン (F1; 4.37g, 12.47mmol) のジクロロメタン(80ml)溶液にカルボベンジルオキシクロリド(6.38g, 37.42mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1の溶出部より標記の化合物を2.91g(61%)得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.60-1.77 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.49-2.73 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.09-3.20 (1H, m), 3.36-3.75 (3H, m), 3.94-4.24 (1H, m), 4.42-4.70 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

【0091】 [参考例19]

(3R) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1)

(3R) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) -N- (ベンジロキシカルボニル) ピロリジン (F1; 585mg, 1.54mmol) のエタノール (30ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (700mg) を加え、15時間接触水素添加を行った。触媒をろ別後ろ液の溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を370mg (98%) 得た。これは精製することなく、引き続く工程の反応で用いた。

【0092】 [実施例4]

5-アミノ-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-7-[(3R)-(2-フルオロ-1-メチルアミノエチル)-1-ピロリジン]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (F1)

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (444mg, 1.42mmol) のジメチルスルホキシド (6ml) 溶液に、(3R)-(1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1; 500mg, 2.03mmol)、トリエチルアミン (7ml) を加え、窒素雰囲気下、140℃で24時間攪拌した。溶媒を留去して残留物にクロロホルム (60ml) を加え、10%クエン酸 (40ml×2) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (3ml) を加え、室温で5分間攪拌し、この水層をクロロホルム (30ml×3) で洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム (60ml×3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム：メタノール：水=20:3:1の下層で展開して分離精製し、粗製の標記の化合物を225mg (36%) 得た。これをメタノール-エタノール-クロロホルム-エーテルの混合溶媒から再結晶し、1番

晶として172mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ : 0.98-1.13 (1H, m), 1.32-1.69 (2H, m), 1.92-2.10 (1H, m), 2.18-2.38 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48-2.72 (1H, m), 3.06-3.23 (1H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.42-3.56 (1H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.81-3.93 (1H, m), 4.38-4.79 (2H, m), 4.83-4.92 (0.5H, m), 4.99-5.08 (0.5H, m), 8.26 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ として、

計算値: C, 57.53; H, 5.75; N, 12.78.

実測値: C, 57.40; H, 5.73; N, 12.58.

融点: 156-179℃

【0093】 [実施例5]

6-フルオロ-7-[(3R)-(2-フルオロ-1-メチルアミノエチル)-1-ピロリジン]-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (F1)

6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ BF_3 キレート (432mg, 1.2mmol) のジメチルスルホキシド (5ml) 溶液に、(3R)-(1-N-第三級ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1; 386mg, 1.57mmol)、トリエチルアミン (0.5ml) を加え、室温で64時間攪拌した。トリエチルアミンを留去し、残留物に水 (20ml) を加え15分間攪拌した後、析出した結晶を水洗してろ取した。これをメタノール：水=4:1の混合溶媒 (150ml) に溶解し、トリエチルアミン (10ml) 存在下4時間加熱還流した。冷後、溶媒を留去して残留物にクロロホルム (60ml) を加え、10%クエン酸 (20ml×2) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (5ml) を加え、室温で5分間攪拌後この水層をクロロホルム (20ml×3) で洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム (60ml×3) で抽出して有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム：メタノール：水=20:3:1の下層で展開し、分離精製して粗製の標記の化合物を404mg (77%) 得た。これをメタノール-エタノール-クロロホルムの混合溶媒から再結晶し、

35

1 番晶として250mgを得た。

¹H-NMR (0.1N-NaOD) δ: 1.30-1.47 (1H, m), 1.48-1.60 (1H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.64-2.79 (1H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.60-3.76 (2H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.48-4.90 (2H, m), 4.90-4.98 (0.5H, m), 5.07-5.14 (0.5H, m), 7.64 (1H, d, J=14.16Hz), 8.40 (1H, s).

元素分析: C₂₁H₂₄F₃N₃O₄として、

計算値: C, 57.40; H, 5.50; N, 9.56.

実測値: C, 57.37; H, 5.40; N, 9.44.

融点: 194-197℃

【0094】[実施例6]

9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-10-[(3R) - (2-フルオロ-1-メチルアミノエチル) -1-ピロリジニル] - (3S) -メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 (F1)

9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ (3S) -メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸・BF₃キレート (380mg, 1.15mmol) のジメチルスルホキシド (4ml) 溶液に (3R) - (1-N-第三級ブトキシカルボニル-N' -メチルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1; 370mg, 1.5mmol)、トリエチルアミン (0.3ml) を加え、室温で60時間攪拌した。トリエチルアミンを留去し、残留物に水 (20ml) を加えて15分間攪拌した後析出した結晶を水洗してろ取した。これをメタノール:水=4:1の混合溶媒 (150ml) に溶解し、トリエチルアミン (10ml) 存在下、5時間加熱還流した。冷後溶媒を留去し、残留物にクロロホルム (50ml) を加え、10%クエン酸 (20ml×2) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (3ml) を加えて室温で5分間攪拌後、この水層をクロロホルム (30ml×3) で洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム (60ml×3) で抽出し、粗製の標記の化合物を367mg (78%) 得た。これをメタノール-エタノール-クロロホルムの混合溶媒から再結晶し、1番晶として270mgを得た。

¹H-NMR (0.1N-NaOD) δ: 1.49 (3H, d, J=6.83Hz), 1.59-1.73 (1

36

H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.62-2.76 (1H, m), 3.38-3.62 (3H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=9.28Hz), 4.46 (1H, d, J=9.28Hz), 4.53-4.90 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=14.16Hz), 8.33 (1H, s).

元素分析: C₂₀H₂₃F₂N₃O₄・0.25H₂O

として、

計算値: C, 58.32; H, 5.75; N, 10.20.

実測値: C, 58.20; H, 5.63; N, 9.96.

融点: 218-221℃

【0095】[参考例20]

N- (第三級ブトキシカルボニル) -O-メチル-L-セリン

N- (第三級ブトキシカルボニル) -L-セリン (4.1g, 20mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (1.76g, 44mmol) を加え、5分間攪拌した。同温でヨウ化メチル (1.36ml, 22mmol) を滴下して室温で1時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチル (100ml×4) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、10%メタノール/クロロホルムの溶出部より標記の化合物を定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 3.38 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=3.9, 9.2Hz), 3.84-3.87 (1H, m), 4.43-4.45 (1H, m), 5.36-5.38 (1H, m).

【0096】[参考例21]

N- (第三級ブトキシカルボニル) -O-メチル-L-セリン N-メトキシ-N-メチルアミド

N- (第三級ブトキシカルボニル) -O-メチル-L-セリン (4.94g, 22.5mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (80ml) に溶解し、98%N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.42g, 24.3mmol) を加え、次いで氷冷下、ジフェニルりん酸アジド (6.82g, 24.8mmol) を加え、さらに同温でトリエチルアミン (6.9ml, 49.5mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下した。室温で1晩攪拌した後、反応液に酢酸エチル/トルエン (4/1, 500ml) を加え、10%クエン酸水溶液 (100ml×2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml×2)、飽和食塩水 (100ml×2) の順に洗浄した。硫酸ナトリウム

で乾燥した後、溶媒を留去して標記の化合物5.31g (90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.23 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.54-3.58 (1H, m), 3.63-3.66 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.84 (1H, brs), 5.41 (1H, brs).

【0097】[参考例22]

N-(第三級ブトキシカルボニル)-O-メチル-L-セリナール

N-(第三級ブトキシカルボニル)-O-メチル-L-セリン N-メトキシ-N-メチルアミド (5.95g, 22.7mmol) をジエチルエーテル (200ml) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (1.07g, 28.4mmol) を少しづつ加え、室温で20分間攪拌した。硫酸水素カリウム (5.40g, 39.70mmol) の水溶液 (100ml) をこの順に氷冷下滴下し、ジエチルエーテル (200ml \times 2) で抽出した。合わせた有機層を1規定塩酸 (100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml)、飽和食塩水 (100ml) の順に洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標記の化合物4.00g (87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.34 (3H, s), 3.60-3.64 (1H, m), 3.90-3.92 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, m), 5.37-5.41 (1H, m).

【0098】[参考例23]

エチル 3-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル] アクリレート

N-(第三級ブトキシカルボニル)-O-メチル-L-セリナール (1.77g, 8.7mmol) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、95% (カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (3.64g, 9.9mmol) を加え、加熱還流下、16時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=1:2の溶出部より標記の化合物2.16g (91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 3.35 (3H, s), 3.49-3.50 (2H, m), 4.19 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.46 (1H, brs), 4.99 (1H, brs), 5.97 (1H, dd, $J=1.5, 15.6\text{Hz}$).

【0099】[参考例24]

エチル 3-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-4-ニトロブタノエート

エチル 3-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルア

ミノ-2-メトキシエチル] アクリレート (4.04g, 14.8mmol) をニトロメタン (4ml, 73.9mmol) に溶解し、室温にて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.21ml, 14.8mmol) を加え、同温で5時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して標記の化合物4.99g (97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.42 (1H, dd, $J=6.4, 17.1\text{Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J=6.3, 17.1\text{Hz}$), 2.94-2.97 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 3.52-3.56 (1H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 4.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J=7.3, 13.7\text{Hz}$), 4.63-4.67 (1H, m), 4.93-4.94 (1H, m).

【0100】[参考例25]

4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリドン

エチル 3-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-4-ニトロブタノエート (4.99g, 14.3mmol) をエタノール (150ml) に溶解し、ラネーニッケル (R-100; 10ml; エタノールで洗浄) を加え、室温で2日間接触水素添加を行った。触媒を濾別し、溶媒を留去した後、残留物にトルエン (100ml) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、標記の化合物3.67g (99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.12-2.38 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 3.17-3.48 (7H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.97 (1H, brs), 5.96 (1H, brs).

【0101】[参考例26]

1-ベンジル-4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリドン

4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリドン (737mg, 2.9mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (137mg, 3.4mmol) を加え、10分間攪拌した。同温で塩化ベンジル (394 μ l, 3.4mmol) を滴下し、室温で24時間攪拌した。その後、さらに氷冷下、60%水素化ナトリウム (油性; 137mg, 3.4mmol) を加え、10分間攪拌した。同温で塩化ベンジル (394 μ l, 3.4mmol) を滴下して室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応液にメタノールを加えて溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢

酸エチルで抽出して合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より標記の化合物652mg(65%)を得た。さらに、本成績体を下記条件下のHPLCによる分離精製を行い、ピロリジン環4位の不斉炭素に由来する光学異性体F1を213mg(21%)、および光学異性体F2を308mg(31%)得た。

・HPLC条件

カラム; YMC D-Silica 7-06 S-7 10
60A; 20×250mm

移動層: 酢酸エチル

流量: 20ml/min

温度: 室温

検出: UV(254nm)

・光学異性体それぞれの保持時間を以下に示す。

異性体F1: 8min

異性体F2: 10min

・F1;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.37-2.64 (3H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.23-3.34 (6H, m), 3.72-3.74 (1H, m), 4.43 (2H, AB-q, $J=14.8\text{Hz}$), 4.84-4.87 (1H, m), 7.20-7.37 (5H, m).

$[\alpha]_D^{25}=5.08$ ($c=0.905$, クロロホルム)

・F2;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.28-2.63 (3H, m), 3.12-3.16 (1H, m), 3.24-3.37 (6H, m), 3.67-3.74 (1H, m), 4.43 (2H, AB-q, $J=14.7\text{Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.27-7.35 (5H, m).

$[\alpha]_D^{25}=-5.61$ ($c=0.605$, クロロホルム)

【0102】[参考例27]

4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-1-ベンジル-2-ピロリドン (F1)

1-ベンジル-4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリドン (721mg, 2.1mmol) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 (7ml) を加え、同温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して標記の化合物を定量的に得た。F2についても同様に反応を行った (88%)。

・F1;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (2H, br

s), 2.34-2.40 (2H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.25-3.30 (5H, m), 4.44 (2H, AB-q, $J=14.7\text{Hz}$), 7.22-7.35 (5H, m).

・F2;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (2H, br s), 2.26-2.35 (2H, m), 2.46-2.50 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.13-3.18 (2H, m), 3.31-3.36 (5H, m), 4.44 (2H, AB-q, $J=14.6\text{Hz}$), 7.22-7.32 (5H, m).

【0103】[参考例28]

4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-1-ベンジル-2-ピロリジン (F1)

4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-1-ベンジル-2-ピロリドン (F1; 571mg; 2.3mmol) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (436mg, 11.5mmol) を少しづつ加え、4時間加熱還流した。反応終了後、氷冷し、水 (436 μ l)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (436 μ l)、水 (436 μ l) をこの順で滴下し、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾別後溶媒を留去し、標記の化合物404mg (75%) を得た。F2についても同様に反応を行った (92%)。

・F1;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (2H, br s), 1.63-1.71 (1H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.09-2.27 (2H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.30-3.35 (5H, m), 3.58 (2H, AB-q, $J=12.7\text{Hz}$), 7.23-7.31 (5H, m).

・F2;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.56 (3H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.43-2.49 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.39-3.42 (1H, m), 3.60 (2H, s), 7.22-7.31 (5H, m).

【0104】[参考例29]

4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリジン (F1)

4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-1-ベンジル-2-ピロリジン (F1) 404mg (1.72mmol) をエタノール20mlに溶解し、10%パ

ラジウム炭素400mgを加え、水素加圧下(4.5気圧)で赤外線ランプで反応容器を照射して反応液を加温しながら5時間攪拌した。触媒を濾別後、溶媒を留去し、粗製の標記の化合物218mg(88%)を得た。これは精製することなく、引き続く工程の反応で用いた。F2についても同様に反応を行った(95%)。

【0105】[実施例7]

(+)-5-アミノ-7-[3-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]ピロリジン-1-イル]-6,8-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(F1)

5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(219mg, 0.69mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液に、4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリジン(F1; 129mg, 0.9mmol)、トリエチルアミン(1.45ml)を加え、16時間加熱還流した。溶媒を留去して残留物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム(100ml×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層で展開して分離精製し、これをアンモニア水-エタノールから再結晶し、標記の化合物137mg(45%)を得た。

¹H-NMR(0.1N-NaOD) δ: 1.43-1.59(3H, m), 1.82-1.93(1H, m), 2.02-2.11(1H, m), 2.73-2.81(1H, m), 3.15-3.68(10H, m), 4.78-4.82(0.5H, m), 4.99-5.08(0.5H, m), 8.23(1H, s).

元素分析: C₂₀H₂₃F₃N₄O₄·0.25H₂O

として、

計算値: C, 53.99; H, 5.32; N, 12.59.

実測値: C, 54.04; H, 5.46; N, 12.30.

融点: 189-190℃

[α]_D²⁰=227.46(c=0.568, 1規定水酸化ナトリウム水溶液)

【0106】[実施例8]

(-)-5-アミノ-7-[3-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]ピロリジン-1-イル]-6,8-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(F2)

5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(200mg, 0.63mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液に4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリジン(F2)118mg(0.82mmol)、トリエチルアミン1.33mlを加え、16時間加熱還流した。溶媒を留去して残留物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム(100ml×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層で展開して分離精製し、これをアンモニア水-エタノールから再結晶し、標記の化合物200mg(72%)を得た。

¹H-NMR(0.1N-NaOD) δ: 1.44-1.60(3H, m), 1.93-2.05(2H, m), 2.80-2.83(1H, m), 3.32-3.69(10H, m), 4.85-4.94(0.5H, m), 8.23(1H, s).

元素分析: C₂₀H₂₃F₃N₄O₄·0.5H₂Oと

して、

計算値: C, 53.45; H, 5.38; N, 12.47.

実測値: C, 53.58; H, 5.25; N, 12.28.

融点: 152-153℃

[α]_D²⁰=-165.56(c=0.877, 1規定水酸化ナトリウム水溶液)

【0107】[実施例9]

(+)-7-[3-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]ピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(F1)

6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸·BF₂キレート(214mg, 0.60mmol)のジメチルスルホキシド(2ml)溶液に、4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリジン(F1; 111mg, 0.77mmol)、トリエチルアミン(1.25ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、80%含水メタノールで一晩加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2としこの水層をクロロホルム(100ml×3)で抽出した。有

機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム：メタノール：水=7：3：1の下層で展開して分離精製し、これをアンモニア水-エタノールから再結晶し、標記の化合物110mg(42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ : 1.60-1.75 (3H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.34-3.59 (11H, m), 3.82-3.84 (1H, m), 4.08-4.11 (1H, m), 5.00-5.02 (0.5H, m), 7.68 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 8.51 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 56.50; H, 5.87; N, 9.41.

実測値: C, 56.40; H, 5.82; N, 9.16.

融点: 88-89°C

$[\alpha]_D^{25}=146.69$ ($c=0.424$, 1規定水酸化ナトリウム水溶液)

【0108】[実施例10]

(一) 7-[3-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]ピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (F2)

6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ BF_3 キレート (193mg, 0.54mmol) のジメチルスルホキシド (2ml) 溶液に、4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリジン (F2; 100mg, 0.70mmol)、トリエチルアミン (1.12ml) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に80%含水メタノールを加えて溶解して一晩加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム (100ml \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム：メタノール：水=7：3：1の下層で展開して分離精製し、これをアンモニア水-エタノールから再結晶し、標記の化合物30mg(13%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ : 1.37-1.45 (1H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.69-1.74 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.21-2.32 (1H,

m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.40-3.44 (4H, m), 3.55-3.84 (12H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.91-4.97 (0.5H, m), 5.10-5.14 (0.5H, m), 7.68 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 8.42 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 55.38; H, 5.97; N, 9.23.

実測値: C, 55.51; H, 5.78; N, 9.09.

融点: 108-109°C

$[\alpha]_D^{25}=-88.05$ ($c=0.159$, 1規定水酸化ナトリウム水溶液)

【0109】[参考例30]

4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-1-ベンジル-2-ピロリジン (F2)

4-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-1-ベンジル-2-ピロリドン (F2; 1.33g, 5.36mmol) をテトラヒドロフラン (70ml) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (813mg, 21.4mmol) を少しづつ加え、1時間加熱還流した。反応終了後、氷冷し、水 (813 μ l)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (813 μ l)、水 (813 μ l) をこの順に滴下し、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾別後、アセトニトリル (50ml) を加え、次いで二炭酸ジ第三級ブチル (1.85ml, 8.05mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、5%メタノール-クロロホルムの溶出部より標記の化合物1.53g(89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.56-1.67 (2H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.30-2.72 (4H, m), 3.24-3.66 (8H, m), 5.73-5.78 (1H, m), 7.22-7.31 (5H, m).

【0110】[参考例31]

4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリジン (F2)

4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-1-ベンジル-2-ピロリジン (F2; 1.53g, 4.79mmol) をエタノール (70ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (1.5g) を加え、水素加圧下 (8気圧) で一晩攪拌した。触媒を濾別後溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を定量的に得た。これは精製することなく、引き続き工程の反応で用いた。

【0111】[実施例11]

5-アミノ-7-[3-[(1S)-アミノ-2-メトキシエチル]-1-ピロリジン]-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキシキノリン-3-カルボン酸(F2)

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキシキノリン-3-カルボン酸(747mg, 2.40mmol)のジメチルスルホキシド(6ml)溶液に、4-[(1S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシエチル]-2-ピロリジン(F2; 1.01g, 4.79mmol)、トリエチルアミン(9ml)を加え、窒素雰囲気下、130℃で2日間攪拌した。溶媒を留去して残留物に10%クエン酸を加え、析出物を濾過し、これに濃塩酸(3ml)を加え室温で5分間攪拌後、この水層をクロロホルム(20ml×3)で洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム(200ml×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層で展開して分離精製し、これをメタノール-エタノール-クロロホルム-エーテルの混合溶媒から再結晶し、標記の化合物を484mg(46%)得た。

¹H-NMR(0.1N-NaOD) δ: 1.04-1.18(1H, m), 1.47-1.60(2H, m), 1.96-2.05(1H, m), 2.12-2.25(4H, m), 2.87-2.93(1H, m), 3.18-3.93(10H, m), 8.26(1H, s)。

元素分析: C₂₁H₂₆F₂N₄O₄·0.5H₂Oと

して、

計算値: C, 56.62; H, 6.11; N, 12.58.

実測値: C, 56.72; H, 6.08; N, 12.42.

融点: 181-184℃

【0112】[参考例32]

(4S)-エトキシカルボニルメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-カルボキシルメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(5.34g, 21.62mmol)のエタノール(200ml)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(6.00g)を加えた後、2.5時間加熱還流した。溶媒を留去して残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して標記の化合物5.75g(97%)を得

た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=7.32Hz), 1.54(3H, d, J=7.33Hz), 2.13-2.25(1H, m), 2.37-2.53(2H, m), 2.60-2.71(2H, m), 2.98-3.06(1H, m), 3.17-3.25(1H, m), 4.11(2H, q, J=7.32Hz), 5.52(1H, q, J=7.33Hz), 7.25-7.38(5H, m)。

【0113】[参考例33]

(4S)-[(1-エトキシカルボニル-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-エトキシカルボニルメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(3.82g, 13.9mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液にトリス(ジメチルアミノ)ホスフィン(5ml)を加え、窒素雰囲気下、-78℃にて、リチウム(ピストリメチルシリル)アミドの1molのテトラヒドロフラン溶液(16.65ml)を滴下して同温で30分間攪拌した後、1-ブromo-3-フルオロエタン(5.17ml, 69.4mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え、室温で20分間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加え、テトラヒドロフランを留去後、クロロホルム(100ml×4)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=2:1の溶出部より標記の化合物を得た。さらに、本成績体を下記条件下のHPLCによる分離精製を行い、エトキシカルボニル基のα位の不斉炭素に由来する光学異性体F1を810mg(18%)、および光学異性体F2を481mg(11%)得た。

・HPLC条件

カラム: YMC D-Silica 7-06 S-7 60A; 20×250mm

移動相: 酢酸エチル:ヘキサン=2:1

流量: 15ml/min

温度: 室温

検出: UV(254nm)

・光学異性体それぞれの保持時間を以下に示す。

異性体(F1): 8min

異性体(F2): 10min

【0114】・F1;

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=6.8Hz), 1.51(3H, d, J=7.4Hz), 1.72-2.05(2H, m), 2.30-2.38(1H, m), 2.46-2.57(3H, m), 3.05-3.10(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.3Hz), 4.43-4.54(2

H, m), 5.49 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.20-7.36 (5H, m).

・F2;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.50 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.84-2.06 (2H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 2.46-2.61 (3H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.32-4.58 (2H, m), 5.47 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.26-7.35 (5H, m).

【0115】[参考例34]

(4S)-(1-カルボキシ-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (F1)

(4S)-(1-エトキシカルボニル-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (810mg, 2.52mmol) のエタノール (6ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (6ml) を加え、室温で1晩攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルム (100ml×2) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標記の化合物を定量的に得た。F2 についても同様に反応を行った (90%)。

・F1;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.75-2.08 (2H, m), 2.37-2.64 (4H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 4.37-4.58 (2H, m), 5.49 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.26-7.37 (5H, m).

・F2;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.84-2.10 (2H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.48-2.68 (3H, m), 3.11-3.21 (2H, m), 4.38-4.62 (2H, m), 4.58 (1H, q, J=4.9 Hz), 7.26-7.35 (5H, m).

【0116】[参考例35]

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニル-3-プロペニル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-第三級ブトキシカルボニルメチル-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (5.17g, 17.04mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に、窒素雰囲気下、-78℃にて、リチウム (ピストリメチルシリル) アミドの1molのテトラヒドロフラン溶液 (20.45ml) を滴下して同温で15分間攪拌した後、アリルブロミド (7.37ml, 85.2mmol) のテトラヒドロフラン (10ml

1) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加え、テトラヒドロフランを留去後、酢酸エチル (200ml×3) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=2:3の溶出部より標記の化合物3.30g (56%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.48-1.52 (3H, m), 2.14-2.65 (6H, m), 2.93-3.24 (2H, m), 5.00-5.05 (2H, m), 5.46-5.49 (1H, m), 5.63-5.71 (1H, m), 7.26-7.36 (5H, m).

【0117】[参考例36]

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニル-3-プロペニル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (3.30g, 9.61mmol) の塩化メチレン (100ml) 溶液に、オゾン-酸素混合気体を、-78℃で、反応液が青色になるまで導入し (30分間)、室温で窒素を反応液が透明になるまで導入した。その後、ジメチルスルフィド (7ml) を加え、溶媒を留去した。次いでエタノール (100ml) を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (727mg, 19.2mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エタノールを留去した後クロロホルム (100ml×4) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、5%メタノール-クロロホルムの溶出部より標記の化合物2.80g (84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41-1.87 (13H, m), 2.25-2.55 (3H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.63-3.65 (2H, m), 5.46-5.50 (1H, m), 7.26-7.34 (5H, m).

【0118】[参考例37]

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニル-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.80g, 8.06mmol) の塩化メチレン (100ml) 溶液に、トリエチルアミン (4.48ml, 32.1mmol) を加え、氷冷下、メタンスルホンクロリド (1.25ml, 16.1mmol) を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加え、塩化メチレン (10

0 ml×3)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(60 ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリドの1 molのテトラヒドロフラン溶液(40 ml)を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去後、10%クエン酸水溶液を加え、塩化メチレン(100 ml×3)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=2:1の溶出部より標記の化合物を得た。さらに、本成績体を下記条件下のHPLCによる分離精製を行い、エトキシカルボニル基のα位の不斉炭素に由来する光学異性体F1を900 mg(32%)、および光学異性体F2を370 mg(13%)得た。

・HPLC条件

カラム:YMC D-Silica 7-06 S-7
60A;20×250 mm

移動層:酢酸エチル:ヘキサン=1:1

流量:15 ml/min

温度:室温

検出:UV(254 nm)

・光学異性体それぞれの保持時間を以下に示す。

異性体(F1):10 min

異性体(F2):18 min

・F1;

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.45(9H, s), 1.51(3H, d, J=7.3 Hz), 1.70-1.99(2H, m), 2.33-2.55(4H, m), 3.03-3.12(2H, m), 4.29-4.55(2H, m), 5.49(1H, q, J=7.3 Hz), 7.26-7.36(5H, m).

・F2;

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.41(9H, s), 1.51(3H, d, J=6.8 Hz), 1.82-2.04(2H, m), 2.23-2.29(1H, m), 2.44-2.59(3H, m), 3.04-3.08(1H, m), 3.13-3.16(1H, m), 4.35-4.57(2H, m), 5.47(1H, q, J=7.3 Hz), 7.26-7.35(5H, m).

【0119】[参考例38]

(4S)-(1-カルボキシ-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(F1, F2)

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニル-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(F1;790 mg, 2.26 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(10 ml)を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去し、さらにトルエン(50 ml×3)で共沸させ、標

記の化合物を定量的に得た。F2についても同様に反応を行った(定量的)。F1およびF2の¹H-NMRスペクトルは、参考例34に記載の生成物(F1およびF2)のものと一致した。

【0120】[参考例39]

(4S)-(1-カルバモイル-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(F1)

(4S)-(1-カルボキシ-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(F1;739 mg, 2.52 mmol)のアセトニトリル(30 ml)に溶解し、室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール(531 mg, 3.3 mmol)を加え2時間攪拌した。その後、アンモニアガスを15分間導通し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後残留物にクロロホルム(100 ml)を加え水洗し、硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、標記の化合物644 mg(87%)得た。F2についても同様に反応を行った(定量的)。

・F1;

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.52(3H, d, J=6.8 Hz), 1.81-2.01(2H, m), 2.21-2.63(4H, m), 3.08-3.15(2H, m), 4.35-4.61(2H, m), 5.45-5.65(3H, m), 7.26-7.36(5H, m).

・F2;

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.50(3H, d, J=7.3 Hz), 1.85-2.97(2H, m), 2.20-2.68(4H, m), 3.10-3.14(2H, m), 4.38-4.62(2H, m), 5.42-5.64(3H, m), 7.23-7.35(5H, m).

【0121】[参考例40]

(4S)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(F1)

(4S)-(1-カルバモイル-3-フルオロプロピル)-N-[(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(F1;644 mg, 2.20 mmol)の第三級ブチルアルコール(20 ml)溶液を80℃に加熱し、四酢酸鉛(純度90%以上、1.95 g)を加え、同温で20分間攪拌した。冷後、炭酸水素ナトリウム(2 g)を加えて酢酸エチル(50 ml)で希釈し、ろ過した。ろ液を飽和重曹水(50 ml×2)で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去して標記の化合物を706 mg(88%)得た。F2についても同様に反応を行った(85%)。

・F1;

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.43(9H,

s), 1.50 (3H, t, J=8.4 Hz), 1.70-1.91 (2H, m), 2.20-2.54 (3H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 4.37-4.55 (3H, m), 5.48 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.26-7.34 (5H, m).

・F2;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.51 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.71-1.95 (2H, m), 2.20-2.53 (3H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.46-4.58 (3H, m), 5.48 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.26-7.34 (5H, m).

【0122】[参考例41]

(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-フルオロプロピル) - N - [(1R) - フェニルエチル] ピロリジン (F1)

(4S) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-フルオロプロピル) - N - [(1R) - フェニルエチル] - 2-ピロリドン (F1; 706mg, 1.94mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の1molテトラヒドロフラン (5.8ml) 溶液を滴下して室温で2日間攪拌した。溶媒を留去し、残留物にエタノール-水 (4:1) の混合溶媒 (20ml) を加えてトリエチルアミン (5ml) 存在下1時間加熱還流した。冷後、溶媒を留去して残留物にクロロホルム (30ml) を加えて飽和食塩水 (20ml) で洗った。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、5%メタノール-クロロホルムの溶出部より標記の化合物415mg (61%) を得た。F2についても同様に反応を行った (57%)。

・F1;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.97 (17H, m), 2.20-2.40 (3H, m), 2.70-3.70 (3H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 7.26-7.34 (5H, m).

・F2;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36-1.95 (17H, m), 2.23-2.52 (3H, m), 2.75-3.57 (3H, m), 4.41-4.54 (2H, m), 5.43-5.57 (1H, m), 7.26-7.31 (5H, m).

【0123】[参考例42]

(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1)

(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2

-フルオロエチル) - N - (ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (F1; 415mg, 1.18mmol) のエタノール (10ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (400mg) を加え、50℃で一晩接触水素添加を行った。触媒をろ別後ろ液の溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を定量的に得た。これは精製することなく、引き続き工程の反応で用いた。F2についても同様に反応を行った。

【0124】[実施例12]

5 5-アミノ-7-[(3R) - (1-アミノ-3-フルオロプロピル) - 1-ピロリジン] - 6-フルオロ-1-[(2S) - フルオロ- (1R) - シクロプロピル] - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキシキノリン-3-カルボン酸 (F1)

5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-1-[(2S) - フルオロ- (1R) - シクロプロピル] - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキシキノリン-3-カルボン酸 (328mg, 1.00mmol) のジメチルスルホキシド (8ml) 溶液に、(3R) - (1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル) ピロリジン (F1; 291mg, 1.18mmol)、トリエチルアミン (1ml) を加え、窒素雰囲気下、120℃で1日間攪拌した。溶媒を留去して残留物に10%クエン酸を加え、析出物を濾取し、それに濃塩酸 (5ml) を加え、室温で10日間攪拌後この水層をクロロホルム (20ml×3) で洗い、次いで氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加えてpH7.2とし、この水層をクロロホルム (50ml×3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLCに付した。クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層で展開して分離精製し、これをエタノール-エーテルの混合溶媒から再結晶し、標記の化合物を300mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.72 (5H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.34-3.58 (1H, m), 3.65-3.68 (2H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.59-4.77 (2.5H, m), 4.92-4.94 (0.5H, m), 8.51 (1H, d, J=3.4 Hz).

元素分析: C₂₁H₂₅F₃N₄O₄・0.25H₂O

として、

計算値: C, 54.96; H, 5.60; N, 12.21.

実測値: C, 54.71; H, 5.29; N, 12.49.

融点: 148-153℃

50 【0125】[実施例13]

5-アミノ-7-[(3R)-(1-アミノ-3-フル
オロプロピル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-
1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピ
ル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキ
ノリン-3-カルボン酸(F2)

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フ
ルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒド
ロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン
酸(328mg, 1.00mmol)のジメチルスルホ
キシド(8ml)溶液に、(3R)-(1-第三級ブ
キシカルボニルアミノ-2-フルオロエチル)ピロリジ
ン(F2; 236mg, 0.96mmol)、トリエチ
ルアミン(3ml)を加え、窒素雰囲気下、120℃で
1日間攪拌した。溶媒を留去して残留物に10%クエン
酸を加え、析出物を濾取し、それに濃塩酸(5ml)を
加え室温で10分間攪拌した。この水層をクロロホルム
(20ml×3)で洗い、次いで氷冷下にて50%水酸
化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸を加え
てpH7.2とし、この水層をクロロホルム(50ml
×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した
後に溶媒を留去して残留物をプレパラティブTLCに付
した。クロロホルム：メタノール：水=7：3：1の下
層で展開して分離精製し、これをエタノール-エーテル*

*の混合溶媒から再結晶し、標記の化合物102mgを得
た(23%)。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.18-1.73
(5H, m), 2.14-2.21(2H, m), 2.
94-2.98(1H, m), 3.42(3H, s),
3.54-3.60(3H, m), 3.71-3.76
(1H, m), 3.81-3.87(1H, m), 4.
55-4.77(2.5H, m), 4.91-4.95
(0.5H, m), 8.50(1H, d, J=3.9H
z)。

元素分析: C₂₁H₂₆F₃N₄O₄·0.25H₂O

として、

計算値: C, 54.96; H, 5.60; N, 12.2
1.

実測値: C, 54.86; H, 5.42; N, 11.8
9.

融点: 192-194℃

【0126】本願発明化合物の抗菌活性の測定方法は日
本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果を
MIC(μg/ml)で次の表に示す。

【0127】

【表2】

菌\化合物(実施例番号)	1	3	4
E. coli, NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003
S. flexnelli, 2A 5503	≤ 0.003	≤ 0.003	0.006
Pr. vulgaris, 08601	0.025	0.006	0.05
Pr. mirabilis, IF0-3849	0.025	0.006	0.10
Ser. marcescens, 10100	0.05	0.025	0.10
Ps. aeruginosa, 32104	0.10	0.05	0.39
Ps. aeruginosa, 32121	0.025	0.013	0.10
X. maltophilia, IID-1275	0.05	0.025	0.10
S. aureus, 209P	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003
S. epidermidis, 56500	≤ 0.003	≤ 0.003	0.006
Str. pyogenes, G-36	≤ 0.003	≤ 0.003	0.013
E. faecalis, ATCC-19433	0.025	0.006	0.05
S. aureus, 870307	0.006	0.006	0.05

菌\化合物(実施例番号)	5	8	10
E. coli, NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003	0.006
S. flexnelli, 2A 5503	0.006	≤ 0.003	0.013
Pr. vulgaris, 08601	0.013	0.025	0.025
Pr. mirabilis, IF0-3849	0.10	0.025	0.05
Ser. marcescens, 10100	0.10	0.10	0.20
Ps. aeruginosa, 32104	0.39	0.20	0.20
Ps. aeruginosa, 32121	0.10	0.10	0.20
X. maltophilia, IID-1275	0.10	0.05	0.10
S. aureus, 209P	0.006	≤ 0.003	≤ 0.003
S. epidermidis, 56500	0.013	≤ 0.003	0.006
Str. pyogenes, G-36	0.013	≤ 0.003	≤ 0.003
E. faecalis, ATCC-19433	0.05	0.025	0.05
S. aureus, 870307	0.05	0.025	0.05

【0128】

【表3】

菌\化合物(実施例番号)	11	13
<i>E. coli</i> , NIHJ	0.006	≤ 0.003
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	0.006	0.006
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	0.10	0.05
<i>Pr. mirabilis</i> , IF0-3849	0.10	0.05
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.20	0.20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.20	0.20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.10	0.10
<i>X. maltophilia</i> , IID-1275	0.20	0.10
<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0.003	≤ 0.003
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.006	0.006
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	≤ 0.003	0.006
<i>E. faecalis</i> , ATCC-19433	0.025	0.05
<i>S. aureus</i> , 870307	0.05	0.025

* 【0129】

* 【発明の効果】本願発明化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌のいずれに対しても幅広い優れた抗菌力を有し、特にキノロン耐性菌に対しても強力な抗菌活性を示すとともに、良好な体内動態および安全性をも兼ね備えており、抗菌化合物として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 大木 仁
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第 20
一製薬株式会社東京研究開発センター内